

表題 我が国の実情に即した小児泌尿器科診療標準化の試み  
—乳児有熱性尿路感染症と尿道下裂に対して—

論文の区分 論文博士

著者名 川合 志奈

所属 自治医科大学 小児泌尿器科  
2020年2月15日申請の学位論文

紹介教員 自治医科大学 地域医療学系 専攻 泌尿性器病態学  
教授 中井 秀郎

略語

fUTI=febrile urinary tract infection : 有熱性尿路感染症

VUR=vesicoureteral reflux : 膀胱尿管逆流

RBUS==renal bladder ultrasonography : 腎・膀胱超音波検査

RS=renal scar : 腎瘢痕

VCUG=voiding cystourethrography : 排尿時膀胱尿道造影

DMSA=dimercaptosuccinic acid

TDA=top-down approach

BUA= bottom-up approach

USOA=ultrasonography-oriented approach

CAP=continuous antibiotic prophylaxis : 予防の抗菌剤投与

RN= reflux nephropathy : 逆流性腎症

SFU=society of fetal urology : 胎児泌尿器科学会

PUV=posterior urethral valve : 後部尿道弁

MRI : magnetic resonance imaging

MRU : magnetic resonance urography : MR 尿路造影

GAP=glans approximation procedure

HMP= heineke- mikulicz principle

DUG= distal urethroplasty and granuloplasty

TIP= tubularised incised plate

MAGPI=meatal advancement and glanuloplasty

## 目次

### 1. はじめに

#### 【研究 I】

### 2. 乳児初発 fUTI に対する画像診断方法の標準化

#### 2-1. 背景

#### 2-2. 目的

#### 2-3 対象と方法

##### 2-3-1. 対象症例

##### 2-3-2. 抗生剤による治療

##### 2-3-3 . 陰部衛生管理

##### 2-3-4. 男児高度包茎に対する保存的治療

##### 2-3-5. VUR 症例に対する逆流防止術

##### 2-3-6. 画像診断

##### 2-3-7. RBUS

##### 2-3-8. DMSA 腎シンチグラフィ

##### 2-3-9. VCUG

##### 2-3-10. 検討項目

##### 2-3-11. 統計学的解析

##### 2-3-12. 倫理的配慮

#### 2-4. 結果

##### 2-4-1. fUTI 再発率

##### 2-4-2. 侵襲的画像診断の適応頻度

## 2-5. 考察

2-5-1. 各アプローチにおける fUTI 制御能

2-5-2. 各アプローチにおける画像検査の侵襲性

2-5-3. 医療経済的側面からの USOA の利点

2-5-4. 各アプローチの画像検査の侵襲性

2-5-5. USOA の今後の展望

2-5-6. 本研究の限界

## 【研究Ⅱ】

3. Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対する術式標準化

3-1. 背景

3-2. 目的

3-3. 対象と方法

3-3-1. 対象症例

3-3-2 Modified DUG 法

3-3-3. 検討内容

3-3-4. 倫理的配慮

3-4. 結果

3-5. 考察

3-5-1. 当科における modified DUG 法による尿道下裂形成術の治療成績

3-5-2. 標準化手術としての Modified DUG の利点

3-6. 本研究の限界

4. まとめ

## 5. おわりに

### 1. はじめに

近年治療成績の向上への貢献、患者安全の確保という目的のために医療の標準化が提唱され、医療の質を支える標準化を目的として様々な診療ガイドラインが発表されている。これらは臨床研究の結果に基づいて作成されるが、疾患の発生率が異なる、医療供給体制が異なるなど疾患を取り巻く環境が地域ごとに異なることから、必ずしも欧米での研究結果をそのまま本邦での診療・治療に適用できる訳ではなく、また診療・治療標準化の必要度が我が国と一致するとは限らない。

小児泌尿器科疾患でも同様であり、中でも乳児有熱性尿路感染症（fUTI）と尿道下裂が代表的である。

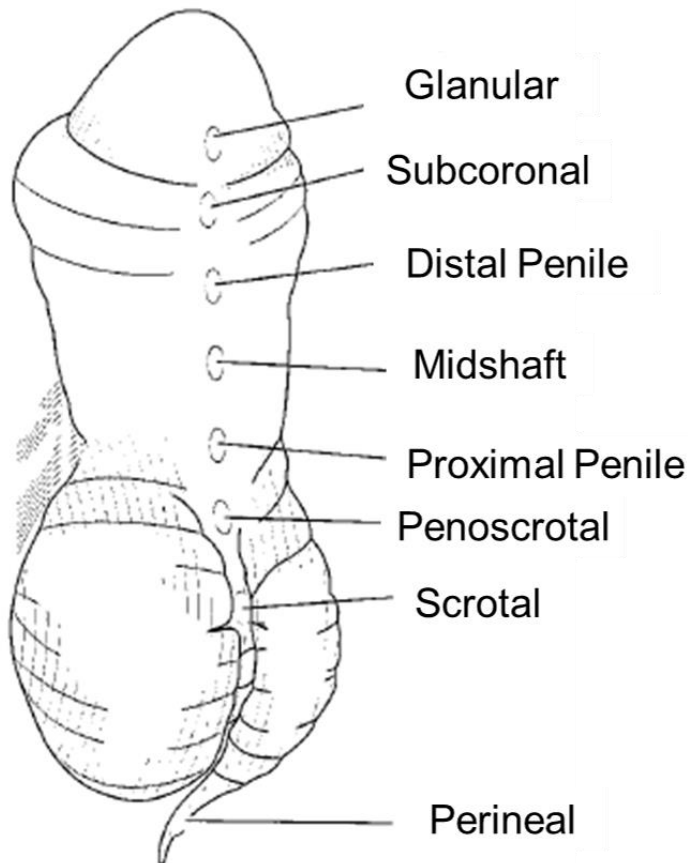
有熱性尿路感染症は小児、特に乳児ではよくみられる疾患で、発熱を有する乳児の約5%がfUTIである[1]。米国からの報告では乳児患者群に占める女児の割合が80-90%であるのに対し[2] [3]、日本では70%前後を男児が占める[4] [5]。この最も大きな原因として乳幼児期の包皮環状切除術施行の有無が挙げられ、包皮を環状切除された男児はされていない男児よりfUTIの発生が低いことが報告[6] [7]されている。その一方で、環状切除術施行の選択は文化習慣的背景や宗教的背景に色濃く影響され、米国で出生した新生児の約6割は出生直後に環状切除術を受けているが[8]、本邦での小児期環状切除術施行は基本的に必要とされていない。

また小児fUTI症例は先天性腎尿路異常を合併している可能性があり、特に膀

膀胱尿管逆流（VUR）と下部尿路通過障害が重要で、これらを診断するためにどのように画像検査をすすめるかということに対して、英国[9]や北米[10]のガイドラインは、まず腎・膀胱超音波検査（RBUS）を行い、異常のあった症例に排尿時膀胱尿道造影（VCUG）を行う方法を推奨している。しかし小児超音波検査の専門家が RBUS を施行することが一般的な両国と、小児超音波検査の専門家が少なく外来主治医や検査技師が RBUS を行うことが多い我が国の RBUS の精度は異なる可能性があり、以上から欧米の小児 UTI 症例に対するガイドラインをそのまま我が国にあてはめられるのかどうか疑問が残る。

一方尿道下裂は、尿道の近位開口、腹側包皮の発育不全、陰茎の腹側屈曲を呈する先天性疾患である。尿道下裂は尿道開口部位で分類されることが多い（図 1）。

## 図1 尿道開口位置による尿道下裂の分類



The Kelasis-King-Belman Textbook of CLINICAL PEDIATRIC UROLOGY.  
5<sup>th</sup> edition (2007年、UK)、1208 pより引用

尿道下裂の頻度は欧米では 10000 出生に対し 50 例以上であるのに対し、日本では同じく 10000 出生に対し 5 例以下であると報告されている[11]。また我が国では尿道下裂全体に占める Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂の割合が、他の国々よりも低いことが報告されている[12] [13] [14]。

治療は尿道下裂形成術であるが、これは小児泌尿器科領域の中では難易度が高く、合併症が多い。これらを克服するために様々な術式が報告され、現時点でも 100 種類程度が実際に使用されていると言われている [15]。

Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対する術式としては tubularised

incised plate (TIP)法[16]、meatal advancement and glanuloplasty (MAGPI)による尿道下裂形成術[17, 18] の報告が比較的多いが、手術を成功させるためには症例の選択が重要であるとのべられている[18-21]。

すなわち Glanular /Subcoronal タイプの尿道下裂の絶対数が少ない我が国では、良い治療を行うには形態的バリエーション（亀頭溝の深さ・尿道板・尿道開口部の状態など）に関係なく、すべての Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に適応できる単一の術式を確立することの重要度が欧米より高いと考えられる。

以上から、研究 I として本邦の実情に合わせて独自に開発した乳児 fUTI 症例に対する画像診断方法の妥当性を検討し、研究 II として Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対して独自に開発された単一術式の成績を検討した。

## 【研究 I】

### 2. 乳児初発 fUTI に対する画像診断方法の標準化

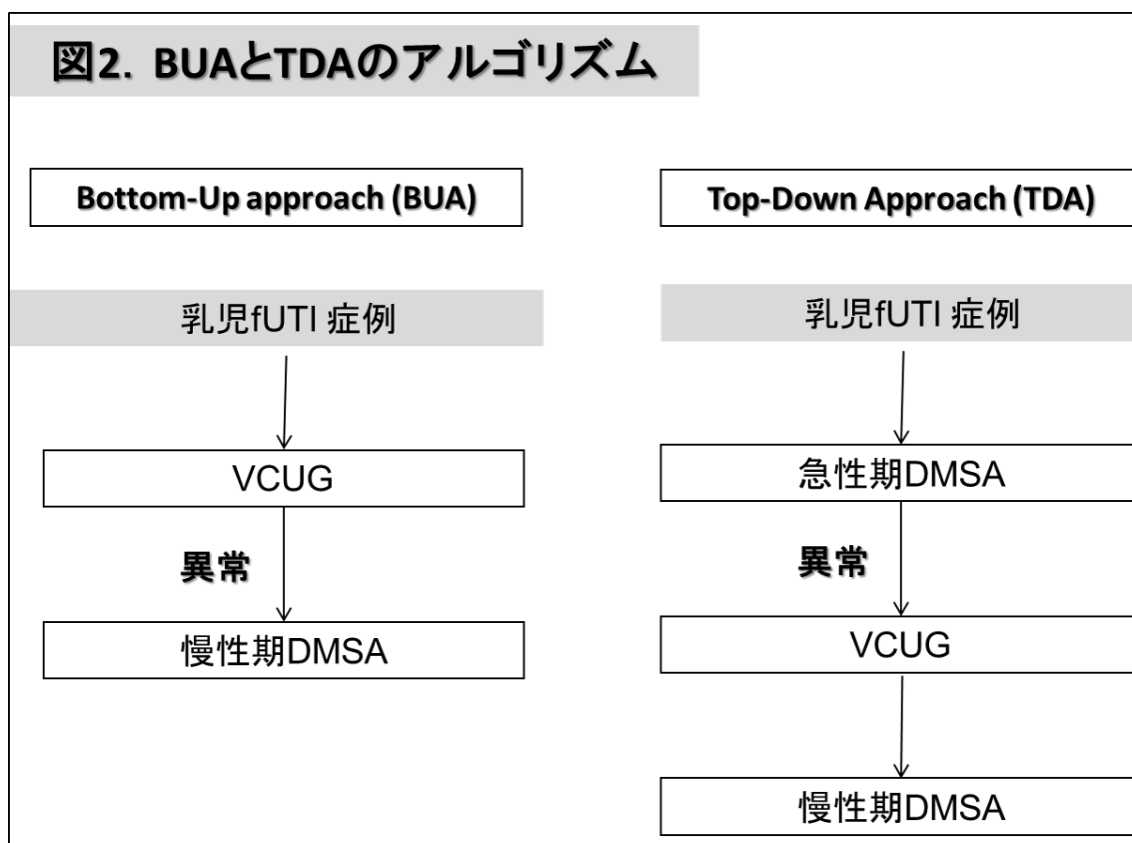
#### 2-1. 背景

乳幼児 fUTI 症例の 30-50%に膀胱尿管逆流（VUR）を合併すること[22]、VUR が存在する症例は fUTI を再発するリスクが高いこと[23]、fUTI を反復した症例は腎瘢痕（RS）を形成しやすいことから[24]、2000 年初頭までは fUTI 症例全例に、VUR の標準的な画像診断法である VCUG を施行することが奨励されていた[1]。

しかし VUR は自然治癒傾向が強いこと、乳幼児 fUTI 症例で RS を形成した症例の 30-40%には VUR が存在しないこと、VUR の有無を調べるために必須の検査である VCUG は、覚醒している小児に尿道カテーテルを留置して排尿を強制する検査であり患児にも保護者にもストレスが大きいことなどから、fUTI



小児症例に対して全例 VCUG を行う方法に批判的な意見が次第に増大した。その後 fUTI の急性期に行った DMSA (99mTc-dimercaptosuccinic acid) 腎シンチグラフィーで異常所見を認めた群が、認めない群より VUR を合併する率が高い、乳幼児 fUTI 症例において急性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常がなければその後 RS を新生する可能性は極めて低い、という報告が相次ぎ、Top-down approach(TDA)という新たな方法論が発表された。すなわち全症例にまず急性期 DMSA 腎シンチグラフィーで上部尿路である腎臓 (すなわち尿路の 'top')に異常所見があるかどうかを検索し、異常を認めた場合にのみ VCUG で下部尿路である膀胱 (すなわち尿路の 'down') に VUR があるかどうかを検索するという新たなパラダイムである[25]。この言葉に対比させるため、従来からのパラダイム、すなわち fUTI 症例に最初から VCUG を施行する方法を Bottom-Up Approach (BUA)と呼ぶようになった (図 2)。



TDA において急性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常を示す症例に高度 VUR を認める割合は 66–99%[26{Preda, 2007 #20}][27, 28, 29{Zhang, 2014 #1, 30}]と報告されているが、我々は fUTI 再発を予防し、RS 合併症例を検出するという点において TDA と BUA を比較検証する必要があると考え、臨床研究を行った。その結果、乳児 fUTI 症例において①fUTI 再発予防という観点では TDA と BUA に優劣はない、②RS 合併症例では必ずしも VUR が認められず、RS 合併症例の検出に BUA では十分でない、③急性期 DMSA 腎シンチグラフィーの結果は高率に偽陽性になる、④急性期 DMSA 腎シンチグラフィーの異常所見を伴うⅢ度以上 VUR 合併症例（fUTI 発症の高リスク因子であると報告されている[31]）は、全例 RBUS で異常所見がある、⑤RS 合併症例の 50%は、RBUS では診断できない、という結果を報告した[32]。

本邦では fUTI 乳児症例の大多数が DMSA 腎シンチグラフィーを実施できない二次医療施設で初期治療が行われており、DMSA 腎シンチグラフィー施行のためには三次医療施設に紹介することが必要な場合が多い。このため DMSA 腎シンチグラフィーを fUTI 初発後 1 か月以内という時間的制約のなかで施行しなければならない TDA は、我が国の医療供給体制においては保護者及び医療者の負担が高い方法であると思われた。

## 2 - 2. 目的

我々は乳児 fUTI 症例に対し、急性期に全例 RBUS を施行、異常所見のある症例にのみ VCUG を施行、加えて RS 診断目的に fUTI 罹患半年後に全例に慢性期 DMSA 腎シンチグラフィーを施行するという画像診断プロトコルを考えた。ただ諸報告では RBUS で異常を認める症例に高度 VUR を認める割合は 37–86%とばらつきがあること[26] [29] [33] [34] [35] [36]、RBUS もしくは慢性

期 DMSA 腎シンチグラフィで異常所見を認める症例では 97% で高度 VUR を認めるという報告があること [37] から RBUS 所見正常でも慢性期 DMSA 腎シンチグラフィで異常所見があればその時点で VCUG を施行することとし、この画像診断プロトコルを適応すれば、fUTI の確実な再発予防と RS 合併全症例の診断の両者をより低侵襲な方法で達成できる、という仮説をたてた。しかし我々が検索しうる限りこの仮説を検証した研究はない。

そこで我々はこの画像診断アプローチを **ultrasonography-oriented approach(USOA)** と名付け、これを乳児 fUTI 症例に適応し、fUTI 再発防止能を TDA と比較した。

既に述べたように、我が国での RBUS は、欧米の様な小児超音波検査の専門家ではなく、外来主治医や検査技師が施行することが一般的であることから、RBUS で検出すべき異常所見をあらかじめ明確に箇条書きした専用記録用紙（後述）を作成した。すなわち、我が国の日常診療で一般的な RBUS の用いられ方を前提に、USOA の有効性を検討することを重視した。

## 2-3 対象と方法

### 2-3-1. 対象症例

2010 年 4 月から 2017 年 6 月の期間に初回 fUTI を乳児期に発症し、当院で精査・加療した連続した 153 例（男児 112 例、女児 41 例、fUTI 初発時平均月齢  $4.5 \pm 2.6$  カ月）を対象とした。

38°C 以上の発熱を呈し、他疾患が否定され、血液検査で白血球数・CRP が上昇し、カテーテル尿による尿培養検査で単一菌が  $1 \times 10^5 \text{ml/ml}$  以上検出された場合を fUTI とした。再発性 fUTI の診断にも同様の診断基準を用いた。再発性

fUTI は初発 fUTI から 14 日以上経過した後に発症した fUTI と定義した。他疾患で入院中に fUTI を発症した症例、胎児期の超音波検査で腎尿路系の異常を指摘されていた症例、脊椎の形成異常・染色体異常・先天性神経筋疾患を合併する症例は除外した。

### 2-3-2. 抗生剤による治療

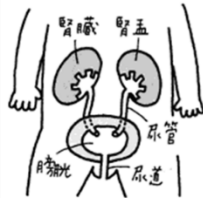
fUTI 発症から 2 週間、治療量の抗菌剤投与を行いその初期は入院下に投与した。その後予防的抗菌剤投与療法 (CAP) を行った。CAP には Cefaclor (セファクロル) (標準治療量 20-40mg/kg/日) もしくは Sulfamethoxazole-trimetoprim (標準治療量 100mg/kg/日) を通常治療量の 1/3-1/5 量に減量して用いた。CAP の期間は fUTI 発症後半年間もしくは 1 歳を超えるまで、の長い方とした。

### 2-3-3 . 陰部衛生管理

陰部の衛生管理を全症例の保護者に指導した。具体的には外来で主治医が図 3 の説明文に沿って保護者に説明、説明文を保護者に渡した。

### 図3. 陰部衛生管理の説明文

「有熱性尿路感染症とは？」



尿道から侵入したばい菌が、膀胱→尿管を通して腎臓に感染し、高い熱がでる病気です。

「再発させないために、おうちでできること」

- ・うんちの時に、特に女の子は前から後ろに拭くことを心掛けてください
- ・外尿道口（おしっこの出口）の近くにうんちがついたときは、洗い流して下さい。
- ・うんちのにおいがしたら、できるだけ速やかにオムツを替えて下さい。
- ・便秘も尿路感染症再発のリスクです。  
一日排便がなければ、おなかマッサージや肛門刺激を行い、それでも排便がない場合、また毎日排便があってもころころうんちしか出ない場合は相談してください。
- ・毎日入浴して下さい。  
男の子はおちんちんを、石鹸→シャワーで洗って下さい。  
女の子はおまたのひだをのばして、石鹸→シャワーで洗って下さい。
- ・2, 3時間に一回はオムツをチェックして下さい。  
夜間は授乳のタイミングでオムツをチェックして下さい。

#### 2-3-4. 男児高度包茎に対する保存的治療

高度の生理的包茎のため外尿道口が観察できない男児（以下高度包茎例）にはベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を包皮輪に1日1-2回連続4週間塗布する包茎治療[38][39]（以下保存的包茎治療）を施行した。

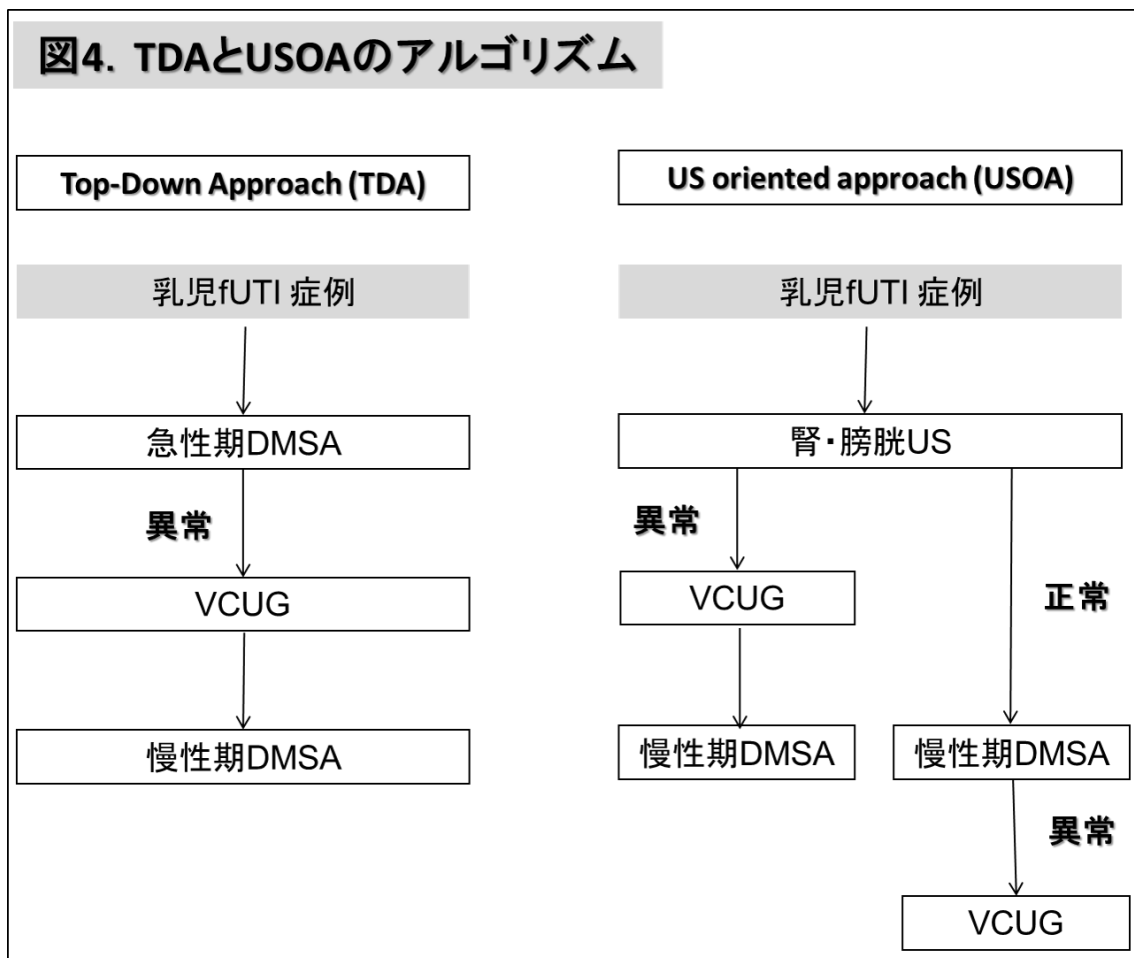
#### 2-3-5. VUR 症例に対する逆流防止術

5度VUR症例は逆流防止術の適応、4度以下のVUR症例は保存的経過観察の適応とした。

#### 2-3-6. 画像診断

2010年4月から2014年4月まで（49ヶ月）はTDA、2014年5月から2017年6月まで（37ヶ月）はUSOAを適応した。TDA、USOAのアルゴリズムを図4に示す。

図4. TDAとUSOAのアルゴリズム



TDA の観察期間は 2014 年 11 月（登録終了7ヶ月後）まで、USOA の経過観察期間は 2018 年 1 月（同じく 7ヶ月後）までとした。

#### 2-3-7. RBUS

USOA において fUTI 発症後 1 か月以内に外来主治医（小児科もしくは小児泌尿器科）もしくは検査技師が RBUS を施行した。小児科主治医・検査技師には RBUS の記録用紙（図 5）を配布した。

## 図5. RBUS所見記入用紙

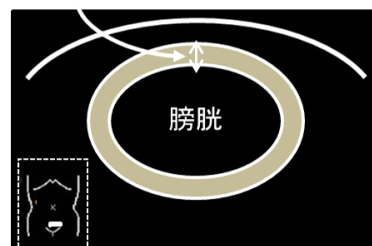
[記録項目 (丸で囲む、必要事項を記入)]

- ・腎の長径 左 \_\_\_\_\_ cm , 右 \_\_\_\_\_ cm
- ・尿管の拡張 なし・あり→最大横径 左 \_\_\_\_\_ cm、右 \_\_\_\_\_ cm
- ・腎・膀胱の腫瘍性病変 なし・あり( \_\_\_\_\_ )
- 結石 なし・あり( \_\_\_\_\_ )
- ・膀胱容量(縦×横×前後径×0.5) → \_\_\_\_\_ ml
- ・膀胱内尿貯留の程度 十分・不十分
- ・膀胱壁の厚さ 最大横断面の前壁・正中 \_\_\_\_\_ mm    ココ

[異常所見 (あてはまる箇所をチェック)]

→ 一つでも満たせばVCUGの適応

- ( ) 単腎
- ( ) 重複腎盂尿管
- ( ) 腎長径の左右差が10mm以上
- ( ) 腎長径45mm以下
- ( ) SFU分類2度以上の水腎症
- ( ) 尿管の拡張
- ( ) 膀胱容量が期待膀胱容量(体重[kg]×7)(ml)の150%以上



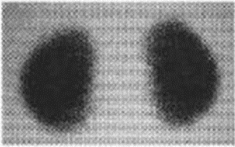
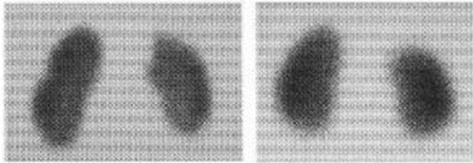
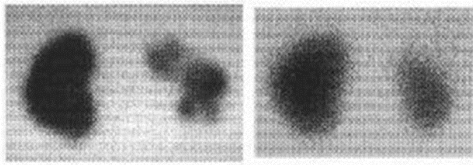
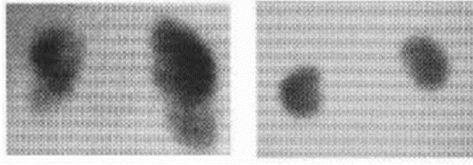
期待膀胱容量は体重(kg)×7 ml で計算した [40]。異常所見項目の少なくとも1項目を満たした場合に限り VCUG の適応とした。

### 2-3-8. DMSA 腎シンチグラフィ

DMSA 腎シンチグラフィは低エネルギー高分解能型 (空間分解能 7.5mm) の平行多孔コリメーターを用いて撮像された。検出器は SIEMENS SYMBIA T2 であった。Technetium-<sup>99m</sup> DMSA の投与量は 0.05mCi(1.85MBq)/kg とした。分腎機能は当該側 DMSA 摂取量を左右 DMSA 摂取量の和で除した値 (%) として算出した。

DMSA 腎シンチグラフィ所見の判定には日本逆流性腎症 (RN) フォーラム分類[41] (図 6) を用いた。Group1a 以上を腎瘢痕または腎実質病変ありと判定した。分腎機能の左右差が 5%以上ある症例と Group1a 以上の症例を異常症例とした。これは小児画像診断専門医・小児腎臓医・小児泌尿器科医で構成される

カンファレンスで判定した。

<b>図6. 日本逆流性腎症(RN)フォーラム分類</b>	
	<p>Group 0 (Normal) 腎瘢痕 / 腎形成異常を認めない</p> <p>参考) relative uptake =50±5% (mean±2SD)</p>
	<p>Group 1 (a, b) relative uptake &gt;40%</p> <p>軽度腎瘢痕 (2個まで) / 腎形成異常</p> <p>a. 対側腎正常 b. 対側軽度腎瘢痕 (2個まで) / 形成異常</p>
	<p>Group 2 (a, b) relative uptake ≤40%</p> <p>一側高度腎瘢痕 (3個以上) / 腎形成異常</p> <p>a. 対側腎正常 b. 対側軽度腎瘢痕 (2個まで) / 形成異常</p>
	<p>Group 3</p> <p>両側高度腎瘢痕 (3個以上) / 腎形成異常 腎サイズはUS所見も参考に</p>
scar (+)	scar (-)

TDA では急性期 DMSA 腎シンチグラフィーは fUTI 初発後体温が 37.5℃以下になった時点から 1 か月以内に施行した。急性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常所見があった症例は 6 か月後に DMSA 腎シンチグラフィーを再度施行した (慢性期 DMSA 腎シンチグラフィー)。

USOA では fUTI 初発から 6 か月以降に全例慢性期 DMSA 腎シンチグラフィーを施行した。

### 2-3-9. VCUG

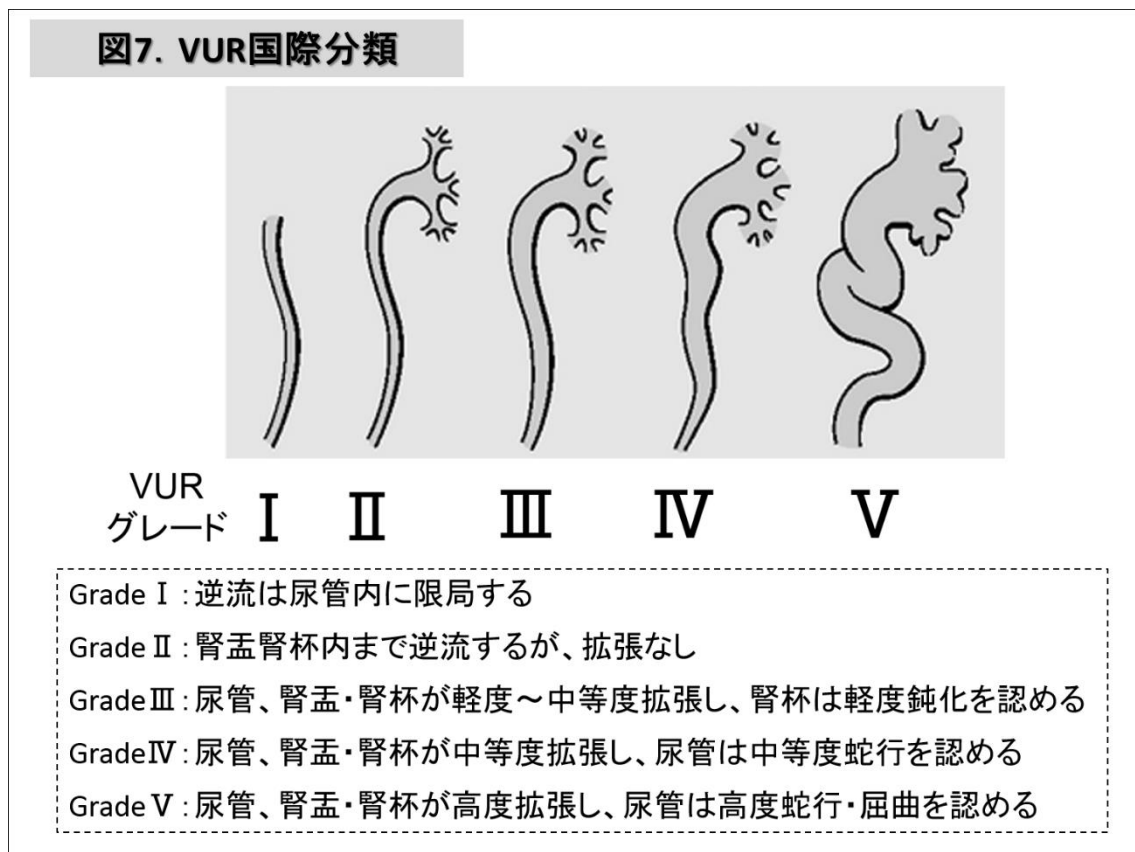
TDA において急性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常所見のある症例と、USOA において急性期 RBUS で異常所見のある症例、もしくは急性期 RBUS で異常はないが慢性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常のある症例に VCUG を



施行した。

VUR は国際分類[42]に従って分類した (図 7)。

VUR のグレードおよび男児症例における後部尿道弁 (PUV) の有無は小児画像診断専門医・小児腎臓医・小児泌尿器科医で構成されるカンファレンスで判定した。



### 2-3-10. 検討項目

以上の条件での fUTI の再発頻度を、TDA と USOA のそれぞれの群の診療録の情報をもとに、後方視的に比較検討した。

### 2-3-11. 統計学的解析

統計学的解析は Fisher 検定、Wilcoxon の順位和検定で行い、 $p < 0.05$  を有意

差ありとした。

### 2-3-12. 倫理的配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の承諾を得た（臨 A17-156）。この研究に関しては、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い、当該臨床研究の目的を含む研究の実施内容について、インターネット、病院への掲示にて情報を公開した。

### 2-4. 結果

79 例に TDA、74 例に USOA を適応した（表 1）

	TDA (n=79)	USOA (n=74)	P value
fUTI初発時平均月齢(月)	4.2±2.3 (0-11か月)	4.7±2.9 (0-11 か月)	n.s.
男児/女児(例)	60/19	52/22	n.s.
起因菌が大腸菌であった症例(例)	66	54	n.s.
CefaclorでCAPを行った症例(例)	67	59	n.s.
CAP施行平均期間(月)	8.4±3.4 (6-22 か月)	8.9±5.3 (6-32 か月)	n.s.
保存的包茎治療施行例(例)	33	34	n.s.
平均経過観察期間(月)	16.0±9.5 (6-46か月)	15.0±9.7 (6-40か月)	n.s.
VCUG異常*症例(例)	11	11	n.s.
fUTI再発症例(例)	4	5	n.s.
腎瘢痕症例(例)	12	9	n.s.

\* VCUG異常 = VUR≥grade 3 もしくは PUV

TDA において、fUTI 初発から急性期 DMSA 施行までの期間の中央値は 10 日（2—30 日）であった。USOA において fUTI 初発から RBUS 施行までの期

間の中央値は 2 日 (0—30 日) であった。

### 2-4-1. fUTI 再発率

fUTI 再発率は TDA 群 5.1% (79 例中 4 例)、USOA 群 6.8% (74 例中 5 例) であり、両群間に有意差はなかった ( $p=0.740$ )。fUTI 再発症例の詳細を表 2 に示す。

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
アプローチ方法	TDA	TDA	TDA	TDA	USOA	USOA	USOA	USOA	USOA
性別	男	男	男	男	女	男	女	男	男
fUTI初発時月齢(月)	2	0 (2週間)	3	5	5	1	2	2	2
fUTI再発時月齢(月)	6	20	10	18	6	18	3	5	3
急性期DMSA所見	1a	2a	N	N	-	-	-	-	-
RBUS所見	-	-	-	-	A	A	A	A	N
VCUG所見*	4	4	1	N	3	3	5	PUV	4
慢性期 DMSA所見	1a	2a	N	N	N	N	2a	N	2a

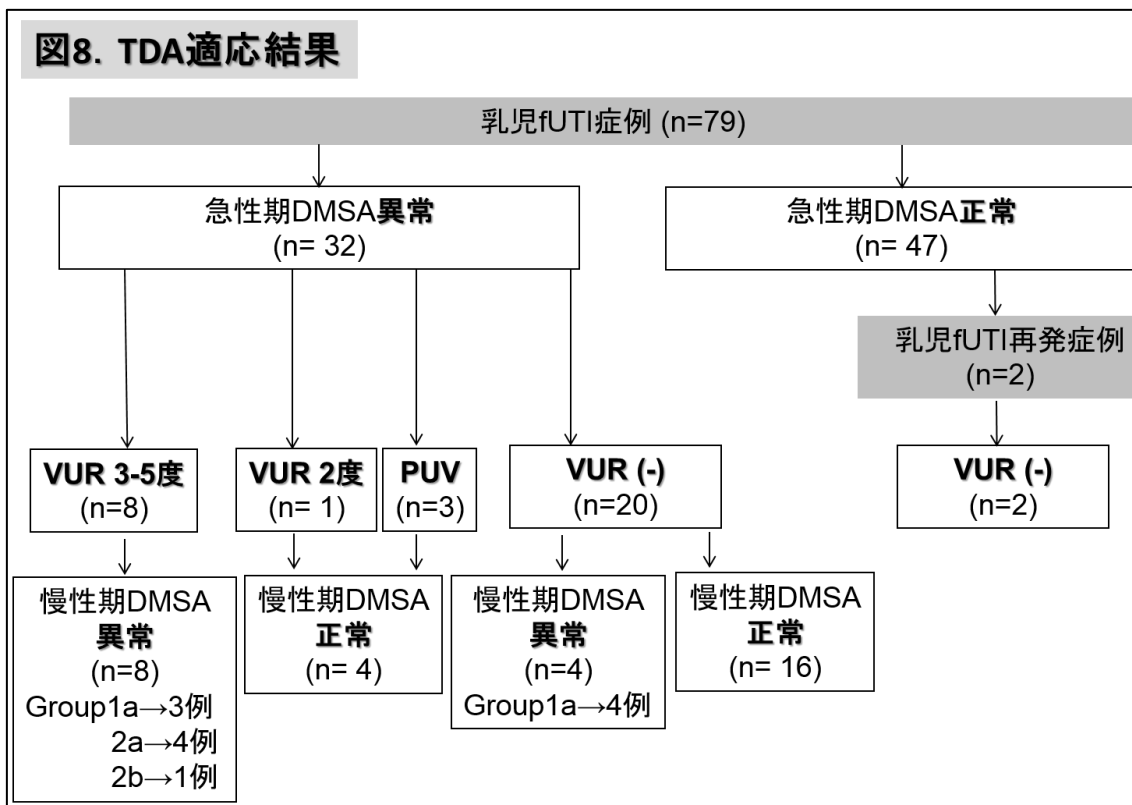
N:正常 A:異常 VCUG\*=数字はVUR grade

両側 5 度 VUR を認めた症例 7 では手術待機中に fUTI を再発した。症例 9 では RBUS 正常と診断、CAP 開始約 1 か月後に fUTI 再発し VCUG 施行、片側 4 度 VUR を認め逆流防止術を施行した。慢性期 DMSA 腎シンチグラフィは Group 2a であった。

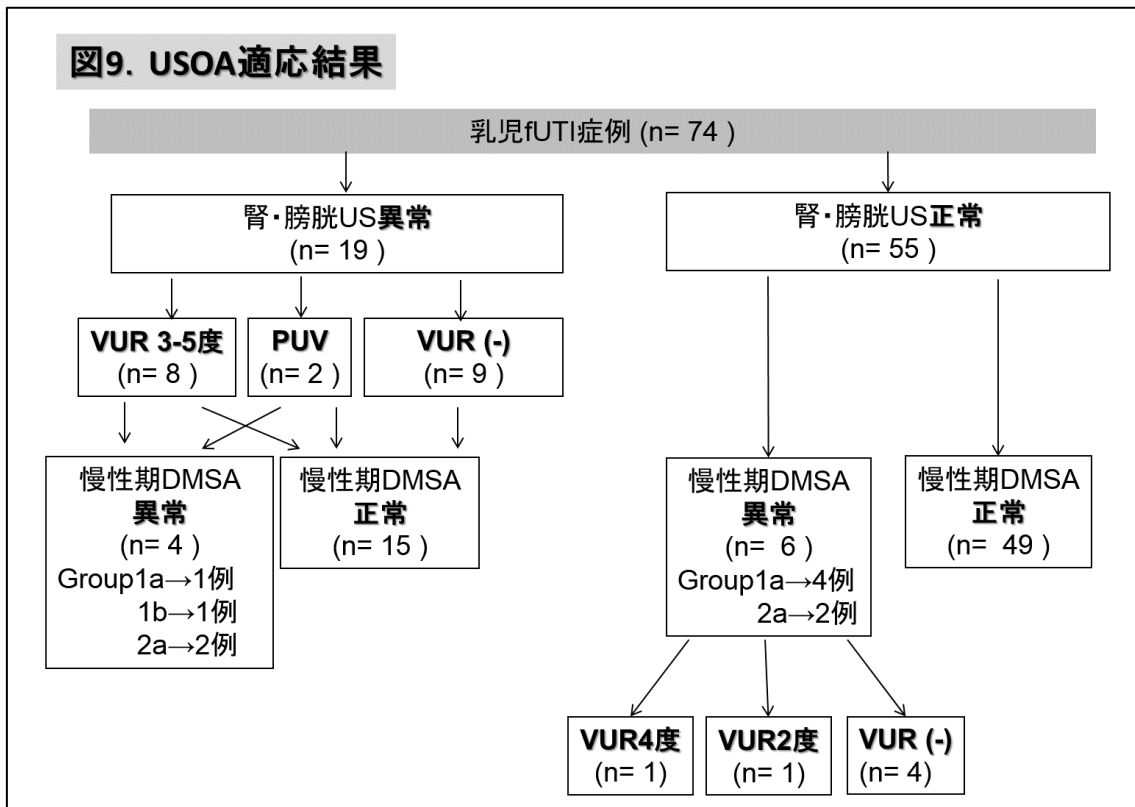
症例番号 5-9 の RBUS 異常所見は尿管拡張 2 例、水腎症 1 例、腎長径の左右差 10mm 以上の症例 1 例であった。

2-4-2. 侵襲的画像診断の適応頻度

TDA 群において、111 回の DMSA と 34 回の VCUG を施行した (図 8)。



USOA 群において、74 回の DMSA と 25 回の VCUG を施行した(図 9)。



RBUS 異常所見は SFU 分類 2 度以上の水腎症 9 例、尿管拡張 8 例、重複腎盂尿管 1 例、腎長径の左右差が 10 mm 以上の症例が 1 例であった。このうち VCUG 異常を伴ったのは水腎症 5 例、尿管拡張 4 例、腎長径の左右差が 10mm 以上の症例 1 例であった。

## 2-5. 考察

### 2-5-1. 各アプローチにおける fUTI 制御能

TDA 群における fUTI 再発症例は、急性期 DMSA 異常を伴う 3 度以上 VUR 群と、急性期 DMSA 異常も III 度以上 VUR も伴わない群から出現した。急性期 DMSA 所見正常・VCUG 非施行群からは fUTI 再発症例は出現しなかった。急性期 DMSA 異常を伴うが VUR のない群からも fUTI 再発症例は出現しなかった。すなわち乳児 fUTI 症例における fUTI 再発制御能において TDA と BUA に優劣はなかった。

USOA 群における fUTI 再発症例は全例 RBUS もしくは慢性期 DMSA 腎シンチグラフィの異常所見があり、USOA では検出できず BUA でしか検出できない RBUS 正常・慢性期 DMSA 腎シンチグラフィ正常・VCUG 異常という症例からは fUTI 再発症例はでなかった。すなわち fUTI の制御能において TDA と USOA に優劣はなかった。表 2 における症例 9 では急性期 RBUS は正常と判断し CAP 開始、約 1 か月後の生後 3 か月時に B-UTI 発症し VCUG で片側 4 度 VUR と診断し逆流防止術施行、B-UTI 発症約半年後の DMSA は Group2a であった。急性期 RBUS で 5 度 VUR を見逃した訳ではないので生後 3 か月時の治療方針は VCUG を施行していてもいなくても CAP であり、仮に生後 3 か月時に B-UTI を発症していなければ慢性期 DMSA の異常を契機に VCUG が施行され、腎瘢痕のある 4 度 VUR と診断されたと思われる。

以上から乳児 fUTI 症例における fUTI 再発制御能は、USOA、TDA、BUA の間に優劣はないといえる。

CAP 施行下で乳児 fUTI 症例に USOA を適応した本研究の fUTI 再発率は、6.8%であった。小児 fUTI 群を CAP 施行下に経過観察した場合の fUTI 再発率は 7-13%であると報告されている[41] [23] [42]。これら欧米からの報告では男児患者の割合が 8-32%で、男児症例の半数は包皮環状切除術を施行されている。

本研究で USOA を適応した患者群における男児患者の割合は 70%で、包皮環状切除術を施行されていた症例はなかった。このうち 65%に保存的包茎治療を施行した。包皮環状切除術を施行されていない fUTI 男児乳児例において、包皮翻転ができる男児乳児の fUTI 再発率は、包皮翻転ができない男児の fUTI 再発率より有意に低いと報告されている[43]。

我々の研究における fUTI 再発率は先に述べた欧米からの報告と比較して遜

色なく、男児症例に積極的に施行した保存的包茎療法は fUTI 再発制御に貢献していると思われ、乳幼児期に包皮環状切除術を行うことが稀な本邦において、保存的包茎治療・CAP 下に行う USOA は fUTI 再発を制御できると言える。

### 2-5-2. 各アプローチにおける画像検査の侵襲性

3 度以上 VUR もしくは PUV を認めた症例は TDA 適応群の 14%、USOA 適応群の 15%であった（表 1）。これを検出するために我々は TDA を適応した群の 43%、USOA を適応した群の 34%に VCUG を施行した（図 8、図 9）。すなわち USOA を適応することで、我々は TDA を適応していた時より VCUG 施行回数を約 10%減らすことができた。また旧来の BUA を仮に施行した場合の VCUG 施行回数と比較すると TDA で 57%減、USOA で 66%減となった。

患児は VCUG 施行時には尿道へのカテーテル挿入、DMSA 腎シンチグラフィー施行時には静脈穿刺という物理的ストレスを受け、保護者は自身の子どもが物理的ストレスにさらされるという精神的ストレスを受ける。VCUG 施行時と DMSA 腎シンチグラフィー施行時のストレスは、患児では有意差はないが保護者では VCUG をうける患児の保護者のストレスの方が高いという報告がある。[44]。このことから、BUA は侵襲的検査の頻度の観点において乳児 fUTI 症例において過剰診療であると言える。

また我々は USOA を適応することによって、DMSA 腎シンチグラフィーの施行回数を、TDA を適応した場合よりも減らすことができた。加えて TDA では急性期 DMSA 腎シンチグラフィーを fUTI 初発後 1 か月以内、という時間的制約のなかで施行しなければならないが、USOA ではこの必要がないことより USOA は TDA よりも保護者及び医療者の負担が低い方法であると言える。

さらに日本では小児超音波検査専門医数が少ないが、USOA での RBUS は外

来主治医もしくは検査技師が施行することを前提としたので、この観点からも我が国の小児医療現場の実情に適している。

### 2-5-3. 医療経済的側面からの USOA の利点

医療経済的側面からは、本邦の 2019 年 12 月時点での診療報酬点数は 3 歳未満加算込で DMSA 腎シンチグラフィ 4079 点、VCUG 1402 点、RBUS 901 点である。79 例に DMSA 腎シンチグラフィを 111 回、VCUG を 34 回施行した TDA の 1 症例あたりの診療報酬点数は平均 6335 点、これに対し 74 例に RBUS と DMSA 腎シンチグラフィをそれぞれ 74 回ずつ、VCUG を 25 回施行した USOA の 1 症例あたりの診療報酬点数は平均 5453 点と、TDA の約 86% であり USOA は TDA よりより費用が低い。

### 2-5-4. 各アプローチの画像検査の侵襲性

VCUG 施行の際には放射線は比較的限局した部分に照射され、DMSA 腎シンチグラフィ施行の際には核種が全身に拡散するため、実効線量を直接比較することの信頼性は低いが、当院での VCUG の実効線量は約 0.4-0.5mSv、DMSA 腎シンチグラフィの実効線量は約 2mSv であり、既存の報告と同等である[45]。

一般に成人では放射線被ばく線量が 1mSv 増えるごとに至死的ながんの発症率が 1/20000 高まるが、成長期の小児ではこれ以上にリスクが高いと考えられており、Routh らは VCUG を全対象に行う BUA では患者 10 万人あたり 0.8 人が、DMSA を全例に行う TDA では患者 10 万人あたり 10.1 人が放射線被ばくによるがん罹患すると推測している。同時に彼らは小児では放射線被ばく以外の原因で癌を発症する生涯確率が 10 万人あたり 42000 人であることから、BUA と TDA の被ばく線量が健康に及ぼす影響は有意なものではないとも述べ



ている[46]。

USOA は前項で述べた通り VCUG の施行回数は BUA・TDA と比べて少なく、DMSA 腎シンチグラフィの施行回数は TDA より少なかった。すなわち USOA は TDA より放射線被ばく量の少ないアプローチである。

BUA は VCUG で異常所見があった場合にのみ慢性期 DMSA 腎シンチグラフィを施行するが、今回 USOA を施行した 74 例に仮に BUA を適応したとすると、1 歳未満で fUTI した患者の 8-8.5% に 3 度以上 VUR を合併すると報告されている[47, 48]ので、74 例中 6 例に 3 度以上 VUR を認め、慢性期 DMSA 腎シンチグラフィを施行することになる。このため USOA は BUA と比べると放射線被ばく量の多いアプローチであることが分かる。

#### 2-5-5. USOA の今後の展望

USOA の課題の一つは前項・前々項で述べた通り高額で放射線被ばく量の多い DMSA 腎シンチグラフィの施行回数を減らすことである。

USOA において late DMSA 腎シンチグラフィは①RS の有無検索と②RBUS と組み合わせることで高度 VUR の検出率を上げるという二つの目的で施行している。

RS 検出という観点から DMSA 腎シンチグラフィ施行回数を減らす方法としては、①慢性期 DMSA 腎シンチグラフィ以外の方法で RS を診断する、②RS 形成リスクの高い症例のみに慢性期 DMSA 腎シンチグラフィを施行する、ということが考えられる。

慢性期 DMSA 腎シンチグラフィ以外の RS 診断方法としては、MRI による尿路系の画像診断法である MR 尿路造影 (MRU) による RS の診断能が報告されている[49]。MRU は放射線被ばくがないことと静脈穿刺が不要であることが

利点で、診療報酬点数は3歳未満加算込で1000 - 1720点とDMSA腎シンチグラフィより低額である。乳児では鎮静を要する点はDMSA腎シンチグラフィと同等で、RSの診断能についての報告が未だ少ないことが欠点である。

RS形成リスクの高い症例としては発熱から治療開始までに時間がかかった症例、39度以上発熱した症例、起因菌が大腸菌以外であった症例が報告されている[50, 51]。ただ最もRSを形成しやすいのはVURのある症例であり、上記のような症例は同時に3度以上VURを合併しやすい症例でもあると報告されているので今後はRBUSで異常がなくても上記のような症例にはVCUGを施行し、逆に上記のような症例でなく且つRBUSで異常がない症例には慢性期DMSA腎シンチグラフィを施行しない、という新しい画像診断プロトコールの構築が必要かもしれない。

今回の研究でのRBUSの異常所見として水腎症はSFU分類2度以上、腎臓の大きさの異常としては腎長径の左右差が10mm以上や腎長径45mm以下としたが、SFU分類1度の水腎症の約3割でRSを認めたという報告[52]、fUTI罹患直後の腎体積の増加がRS形成のリスクであり、その半数は両側腎体積が増加していたという報告があり[53]、今後はRBUS異常所見の再検討が必要である。

また近年血液や尿といった比較的低い侵襲で採取できる検体を用いて、RS形成の予測や診断をしようという試みがなされている。血中プロカルシトニン、尿中neutrophil-gelatinase-associated lipocalin、尿中アンギオテンシノーゲンといったバイオマーカーをモニターすることで、RS形成リスクの高い症例をスクリーニングできる可能性が報告されている [54, 55]、[56]。

#### 2-5-5. 本研究の限界

本研究の限界は後方視的研究であるということ、TDA と USOA を施行した時期が異なること、検討症例が比較的少ないことである。Shaikh らは小児 UTI 罹患後の RS 形成リスクは約 15%と報告しているが[23]、我々の今回の検討での RS 形成症例は TDA 群 15.2%、USOA 群 13.5%であった。このことから我々の対象群は、他の研究と比べて大きくはずれた群ではないと言える。

## 【研究Ⅱ】

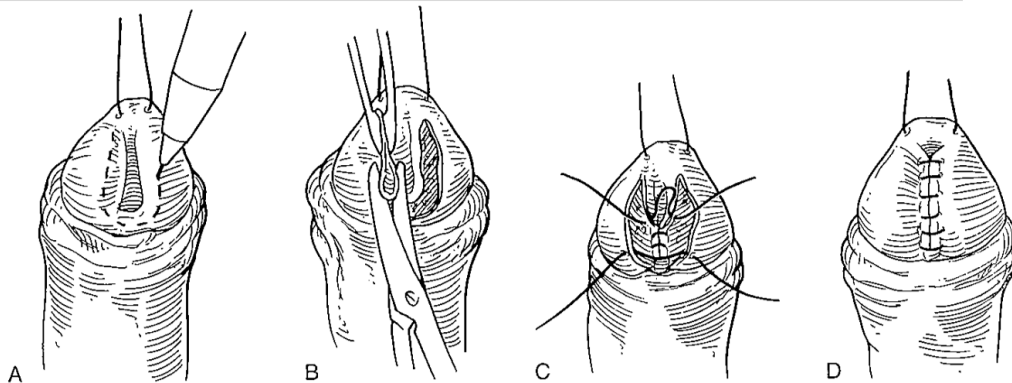
### 3. Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対する術式標準化

#### 3-1. 背景

尿道下裂に対する治療は手術であるが、19 世紀後半に包皮を管状化し新尿道を作成するという Thiersh-Duplay 法が報告された[57] [58] [59]。

1989 年に Zaontz らは亀頭型尿道下裂に対する手術方法として Glans Approximation procedure (GAP)を報告[60]した (図 10)。これは Thiersh-Duplay 法を簡素化した方法で、亀頭幅が広く、亀頭溝が深く、尿道開口部が魚の口のように円形である Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に適した手術方法として報告された。

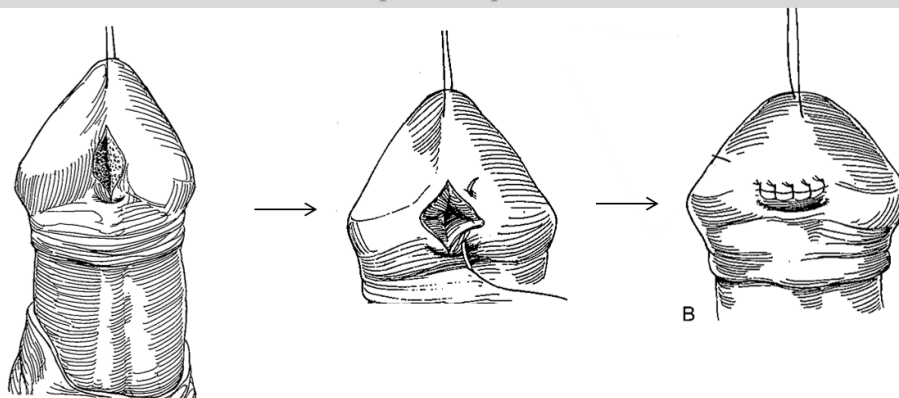
### 図10. Glans Approximation and Meatoplasty (GAP)



Hinman's Atlas of PEDIATRIC UROLOGIC SURGERY (second edition)より引用

1997年にStockらは、Heineke-Mikulicz principle (HMP) に準じた外尿道口形成術(図11)をGAPに先立って行うことにより、本来はGAPの適応とならない尿道開口部が狭窄している症例にもGAPが施行できると報告し、この方法をDistal Urethroplasty and Granuloplasty (DUG)法と名付けた[61]。

### 図11. Heineke-Mikulicz principle に準じた外尿道口形成術



Hinman's Atlas of PEDIATRIC UROLOGIC SURGERY (second edition)より引用

#### 3-2. 目的

我々はすべてのGlanular/Subcoronalタイプの尿道下裂症例に対し、尿道開口部を中点とする長い縦切開を加えこれを横縫合することで幅広い亀頭をまず

形成し、その後 GAP を施行した。つまり DUG 法のように HMP を尿道開口部狭窄を解消する手段のみとして用いるのではなく GAP を施行するのに理想的な亀頭を形成する手段として用いることとし、これを modified DUG 法と名付けた。

当施設での modified DUG 法の成績と、手術成績に影響を与えた因子を後方的に検討することで、modified DUG 法が Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂症例への至適アプローチとなり得るかどうかを明らかとする目的で当研究を施行した。

### 3-3. 対象と方法

#### 3-3-1. 対象症例

2007 年 9 月から 2017 年 3 月に当科で初回尿道下裂形成術を受けた患者は 157 人で、Glanular/Subcoronal タイプ 24 例、Penile/Midshaft/Proximal penile タイプ 63 例、Penoscrotal/Scrotal/Perinieal タイプ 70 例であった。

本研究では modified DUG 法を施行した Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂症例 24 例を対象とした。

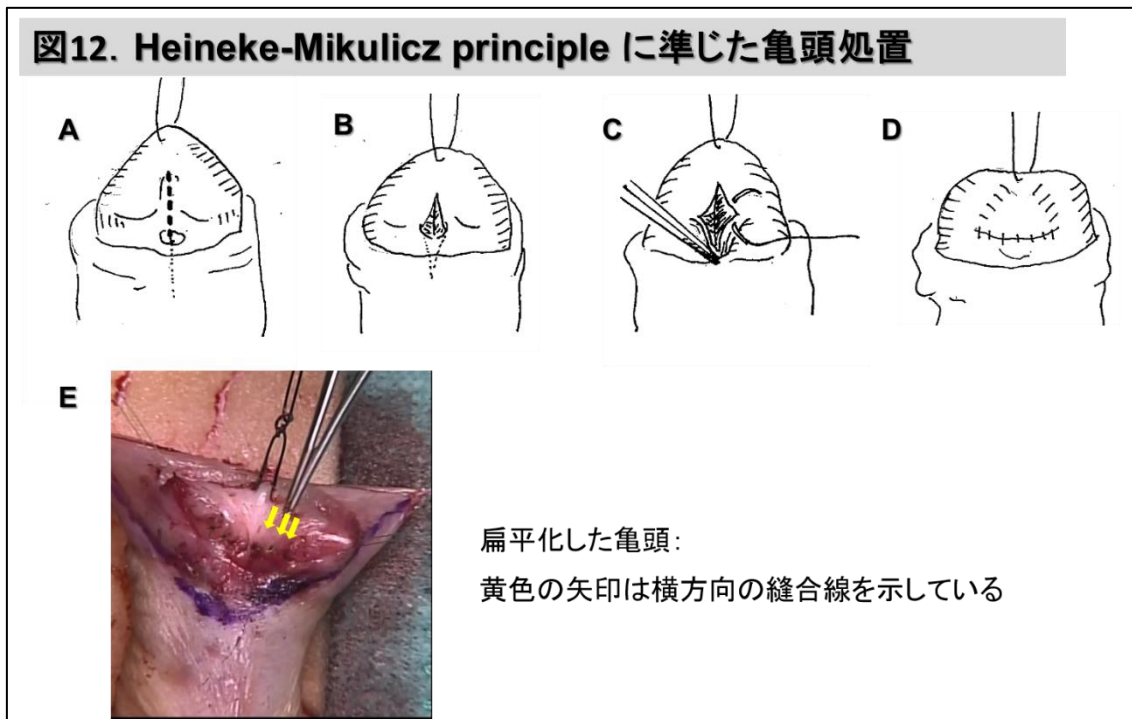
#### 3-3-2 Modified DUG 法

手術は当科の 4 名の小児泌尿器科専従医が施行した。

術直前に金属ブジーを挿入し、尿道開口部径と不全尿道の長さを計測した。金属ブジーを尿道に挿入した際に、尿道を覆っている陰茎腹側皮膚から金属ブジーが透見できる場合を不全尿道とした。

まず HMP に準じた亀頭処置を施行した。すなわち尿道開口部の内側から亀頭溝の遠位端まで、尿道開口部縁を中点とした縦切開を加えた(図 11 の A、B)。

亀頭に加えた縦切開の上下端を吸収糸で横に結節縫合し、亀頭を扁平化させた  
(図 12 の C、D、E)。

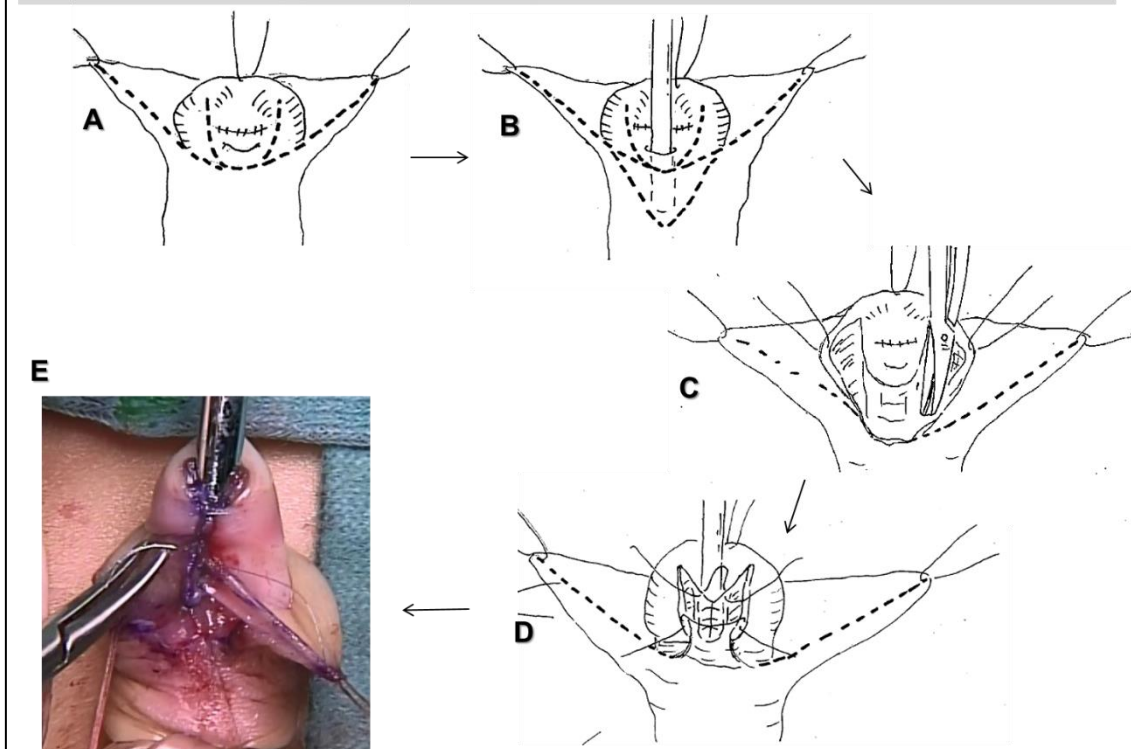


次に GAP による尿道形成術を施行した。8-10Fr ネラトンカテーテルを尿道開口部に挿入し、周囲の亀頭表面に U 字切開をデザインした。左右包皮に支持糸をかけ、包皮切開ラインをデザインした (図 12 の A・B)。

包皮・亀頭を切開した (図 13 の C)。

10Fr 尿道カテーテルを軸として尿道を管状化して縫合し、左右の亀頭を縫合した (図 13 の D・E)。

図13. Glans Approximation procedure に準じた尿道形成術



原則として全例に包皮形成術を行うこととした。包皮皮下・皮膚を連続縫合で三層に縫合した。

術後は 6Fr 栄養チューブを尿道ステントとして 3-7 日間留置し、尿道ステント抜去翌日までは入院加療することとした。

### 3-3-3. 検討内容

Modified DUG 法を施行した 24 例の手術時月齢、術前の尿道開口部・亀頭幅・亀頭溝の深さ、術前尿道開口部狭窄・皮膚索・陰茎回転・不全尿道の有無、不全尿道の範囲、包皮形成術併用症例数、手術時間、尿道カテーテル留置期間、術後経過観察期間、術後外尿道口の形状、合併症の有無を後方視的に検討した。

8Fr 金属ブジー挿入時に抵抗のある症例を尿道開口部狭窄症例、と定義した。

#### 3-3-4. 倫理的配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の承諾を得た（臨 A17-079）。この研究に関しては、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い、当該臨床研究の目的を含む研究の実施内容について、インターネット、病院への掲示にて情報を公開した。

#### 3-4. 結果

Modified DUG 法による尿道下裂形成術を施行した 24 例の患者背景を表 3 に示す。表 3 の症例 1 のみに術前テストステロンの筋肉内注射を 3 回施行した。



### 表3. 患者背景

No.	手術時 月齢 (月)	尿道開口 位置	亀頭幅 (mm)	亀頭溝	尿道開口部 狭窄	皮膚 索	陰茎 回転	不全尿道
1	15	G	9	S	—	+	…	—
2	16	G	12	D	+	+	+	—
3	14	G	…	D	—	+	…	—
4	18	G	…	D	+	…	…	—
5	47	G	…	S	+	+	+	—
6	12	G	15	D	—	…	…	—
7	9	G	15	S	—	+	+	—
8	51	G	…	D	—	+	+	—
9	21	G	…	…	—	…	…	glanular - distal penile
10	18	G	…	S	—	…	…	glanular – subcoronal
11	11	G	13	S	+	+	+	glanular – subcoronal
12	26	G	11	S	+	+	…	glanular – subcoronal
13	40	G	13	S	+	…	+	glanular – midshaft
14	12	G	13	…	—	…	…	glanular – subcoronal
15	10	SC	13	D	+	—	…	—
16	9	SC	14	S	—	—	…	—
17	12	SC	13	S	+	—	…	—
18	7	SC	12	S	—	+	—	—
19	13	SC	…	S	—	…	…	—
20	15	SC	14	S	+	…	…	—
21	16	SC	13	S	—	—	—	—
22	10	SC	14	D	—	+	…	—
23	26	SC	14	…	—	…	…	—
24	29	SC	13	D	+	—	…	subcoronal - distal penile

G: Glanular SC: Subcoronal D:深い S:浅い

Modified DUG 法による尿道下裂根治術後結果の概要を表 4 に示す。

## 表4. 手術結果

全症例数(例)	24
包皮再建術併用 (例)	23
平均手術時間 (分)	106 ± 25.4 ( 55-157)
尿道カテーテル平均留置期間 (日)	5.8 ± 2.1 (3-11)
術後平均観察期間 (月)	40.5 ± 26.2 (6 – 104 )
外尿道口形態	
Slit like	23
Fish mouse	1
合併症	
外尿道口後退	1

包皮形成術に関連する合併症はなかった。

術前に皮膚索による陰茎腹側屈曲、陰茎回転（表3の症例2、図14）、尿道開口部狭窄を認めた症例（表3の症例4、図15）は、術後全例改善した。

### 図14. 陰茎回転症例(表3の症例2)



術前



術後18か月

## 図15. 尿道開口部狭窄症例(表3の症例4)



術後外尿道口後退をきたした1例(表3の症例13、図16)を除いたすべての症例で、スリット状の外尿道口を形成することができた。この1例はGlanularレベルからmidshaftレベルの不全尿道を認めた3歳児症例で、唯一の合併症症例となった。この症例の不全尿道の長さは全24症例中最長であった。術前認めた尿道開口部狭窄が術後改善したこともあり、保護者の希望により再手術は施行していない。

## 図16. 合併症症例(表3の症例13)



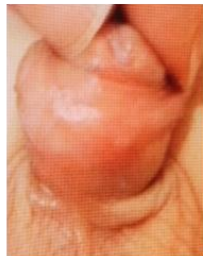
術前：

尿道開口部狭窄を伴うGlanularタイプの尿道下裂



術中：

予期せぬ長い不全尿道を認めた。



術後2か月：

Glanular レベルまで外尿道口が後退した。

### 3-5. 考察

#### 3-5-1. 当科における modified DUG 法による尿道下裂形成術の治療成績

我々は様々な性状の亀頭・尿道開口部を持つ Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂 24 例に 4 名の小児泌尿器科専従医で modified DUG 法による尿道下裂形成術を施行し、1 例(表 3 の症例 13) のみに術後外尿道口後退をきたした(図 16)。

本症例は不全尿道が midshaft レベルに達している唯一の症例であった。  
術前の尿道開口部の位置ではなく不全尿道の中枢側で分類することを提唱する  
意見もあり [62]、尿道が Glanular / Subcoronal レベルに開口していても不全尿  
道が midshaft レベルより中枢側まである症例は modified DUG 法の適応でな  
いと思われる。

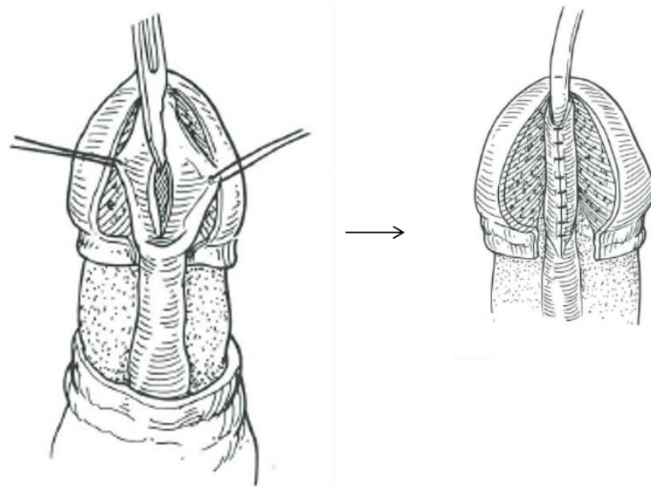
### 3-5-2. 標準化手術としての Modified DUG の利点

我々は Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂に DUG 法を施行し、合併症  
は先に述べた 1 例のみであった。

Glandular / Subcoronal タイプの尿道下裂に対する手術法は様々なものがあ  
り、68 か国・377 人の小児泌尿器科医、小児外科医、泌尿器科医、形成外科医  
を対象にヨーロッパ泌尿器科学会がおこなった調査によると、39% が  
tubularised incised plate (TIP) 法、34% が meatal advancement and  
glanuloplasty (MAGPI) による尿道下裂形成術、27% がこれ以外の術式を選択す  
ると回答している。[3]

TIP 法による尿道下裂形成術は、尿道板正中を縦切開することで尿道板の幅  
を広げ、これを管腔化する尿道下形成術である (図 17) [16]。

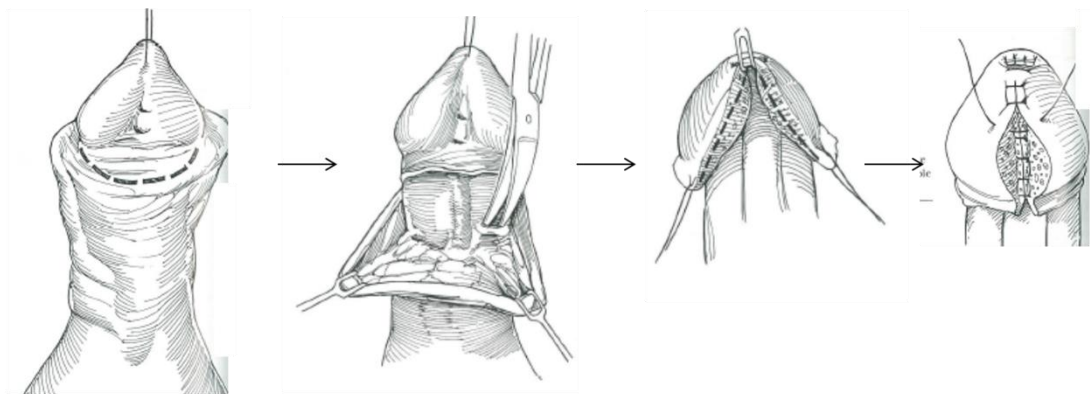
### 図17. Tubularised Incised Plate (TIP)法による尿道下裂形成術



Hinman's Atlas of PEDIATRIC UROLOGIC SURGERY (second edition)より引用

MAGPI による尿道下裂形成術は、環状溝から約 8 mm 中枢側の腹側皮膚を横切開し切開縁遠位側を亀頭先端まで引き上げて切除断端が逆 V 字になるようにし、これを左右亀頭翼として縫合する方法である (図 18)。[17] [18]

### 図18. meatal advancement and glanuloplasty (MAGPI) による尿道下裂形成術



Hinman's Atlas of PEDIATRIC UROLOGIC SURGERY (second edition)より引用

TIP 法・MAGPI による尿道下裂形成術を成功させるためには症例の選択が重要であり、TIP 法による尿道下裂形成術においては亀頭溝が狭く浅い症例、MAGPI による尿道下裂形成術においては尿道開口部腹側の皮膚が過度に薄く

伸展性の悪い症例、は避けるべきであると報告されている[18] [21] [19] [20]。

上記方法以外に、Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対する手術法として、Stock らは 1997 年に DUG 法を発表し、512 例中合併症発症は 11 例（尿道皮膚ろう 5 例、外尿道口後退 4 例、外尿道狭窄 2 例）という好成績を報告している[61]。術後外尿道口後退を来した 4 例中 2 例は亀頭溝が非常に浅い症例であったことから、このような症例はおそらく DUG 法による尿道下裂形成術の適応ではないであろうと述べている。

これに対して、我々は Heineke-Mikulicz principle (HMP)に準じた亀頭処置を、広い外尿道口をつくるためだけではなく、亀頭幅を広げるための方法として重視した。縦切開は後に横縫合できる範囲でなるべく外尿道口よりも中枢側まで加える、具体的には外尿道口縁を中点とした 12 時方向の縦切開を加えることを原則とした。この点が DUG 原法を改良した部分である。症例数がそれほど多くはないものの、亀頭溝が浅い症例が半分以上含まれており、Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂に modified DUG 法を施行して、合併症は先に述べた 1 例のみであった。

以上より Modified DUG 法は、glandular/subcoronal タイプの尿道下裂症例の絶対数が少なく単一の術式を確立することが必須である本邦において、標準的手術として適切な方法であると考えられた。

### 3-6. 本研究の限界

この研究の限界は症例数が少ないことと、陰茎全体や外尿道口の外観について HOSE[63]、HOPE[64]、PPS[65]などの客観的な評価方法を用いて術後評価を行っていないことである。ただ複数の外科医による主観的な評価と、客観的評価方法の点数は一致するという報告もあり[66]、もし客観的な評価方法で本研究の対

象症例を評価したとしても大きくはずれることはないと思われる。

#### 4. まとめ

我が国の小児医療現場の実情に適する診療ガイドラインの確立を目指して、欧米と比べて医療供給体制が異なり且つ男児の発症が多い乳児 fUTI 症例と、症例数が少ない Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対して診療標準化を試みた。

(1) 乳児 fUTI 症例に対する USOA の fUTI 再発制御能は、標準化された CAP・高度包茎に対する保存的療法のもとでは TDA・BUA と比べて優劣はなかった。さらに現在の本邦の医療供給システムにおいては、USOA は TDA・BUA と比較して、最も低侵襲・低コストな方法であった。

(2) すべての Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂症例 24 例に対し施行した modified DUG 法による尿道下裂形成術は 95%の成功率であり、安定した成績が出せる方法であると思われ、症例の絶対数が少ない本邦において有用な方法である。

(3) 今後の展望としては、USOA に関しては栃木県全域で USOA を適応し今回と同様の fUTI 再発制御能が得られるかどうかを検討することである。これに関しては、都市部と比べて患者の移動が少なく長期経過が追いやすいという栃木県の利点が活かせると思われる。Modified DUG 法による尿道下裂形成術に関しては、当科と同じく Glandular/Subcoronal タイプの尿道下裂症例が年間 2-3 例である施設において同方法を施行してもらい、当施設と同様の成績が出る



かどうかを検討することである。

## 6. おわりに

本研究を通じて、欧米の診療ガイドラインが必ずしも本邦の医療事情にマッチせず、独自のガイドラインを構築すべき分野が存在することが明らかになった。本研究は、我が国の小児医療現場の実情に即した小児泌尿器科疾患への診療・治療標準化を試みる上で、一つの知見となるものと考えられる。本研究の基礎データを得るにあたり、関連診療科や検査科の関係者の協力に対し深い感謝の念を記したい。

## 文献

1. *Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics, 1999. 103(4 Pt 1): p. 843-52.*
2. Hoberman, A. and R. Keren, *Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children. N Engl J Med, 2009. 361(18): p. 1804-6.*
3. Keren, R., et al., *Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. Pediatrics, 2015. 136(1): p. e13-21.*
4. 加藤, 耕治 原 紳也, 乳幼児の発熱性尿路感染症における腎尿路超音波検査の有用性に関する検討. 小児感染免疫, 2015. 27(2): p. 135-142.
5. 渡邊, 常樹., et al., 多施設における小児初発尿路感染症の検討 高度 VUR 合併例について. 日本小児腎臓病学会雑誌, 2017. 30(1): p. 25-29.
6. Alkhenizan, A. and K. Elabd, *Non-therapeutic infant male circumcision. Evidence, ethics, and international law perspectives. Saudi Med J, 2016. 37(9): p. 941-7.*
7. Di Pietro, M.L., et al., *Preventive Newborn Male Circumcision: What Is the Child's Best Interest? Cuad Bioet, 2017. 28(94): p. 303-316.*
8. Xu, F., et al., *Prevalence of circumcision and herpes simplex virus type 2 infection in men in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey*

- (NHANES), 1999-2004. *Sex Transm Dis*, 2007. **34**(7): p. 479-84.
9. <Urinary Tract Infection in Children NICE guideline.pdf>.
  10. Subcommittee on Urinary Tract Infection, S.C.o.Q.I., Management, and K.B. Roberts, *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. *Pediatrics*, 2011. **128**(3): p. 595-610.
  11. Springer, A., M. van den Heijkant, and S. Baumann, *Worldwide prevalence of hypospadias*. *J Pediatr Urol*, 2016. **12**(3): p. 152.e1-7.
  12. Kurahashi, N., et al., *The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan*. *J Epidemiol*, 2004. **14**(3): p. 73-7.
  13. Schneuer, F.J., et al., *Prevalence, repairs and complications of hypospadias: an Australian population-based study*. *Arch Dis Child*, 2015. **100**(11): p. 1038-43.
  14. Canon, S., et al., *Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity*. *J Urol*, 2012. **188**(6): p. 2362-6.
  15. 島田, 憲次., et al., 【エビデンスに基づく手術の適応とタイミング】尿道下裂. *小児外科*, 2014. **46**(8): p. 855-859.
  16. Snodgrass, W., *Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias*. *J Urol*, 1994. **151**(2): p. 464-5.
  17. Duckett, J.W., *MAGPI (meatoplasty and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias*. *Urol Clin North Am*, 1981. **8**(3): p. 513-9.
  18. Duckett, J.W. and H.M. Snyder, 3rd, *Meatal advancement and glanuloplasty hypospadias repair after 1,000 cases: avoidance of meatal stenosis and regression*. *J Urol*, 1992. **147**(3): p. 665-9.
  19. Ferro, F., et al., *Snodgrass urethroplasty: grafting the incised plate--10 years later*. *J Urol*, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1730-4.
  20. Manzoni, G., et al., *Hypospadias surgery: when, what and by whom?* *BJU Int*, 2004. **94**(8): p. 1188-95.
  21. Jayanthi, V.R., *The modified Snodgrass hypospadias repair: reducing the risk of fistula and meatal stenosis*. *J Urol*, 2003. **170**(4 Pt 2): p. 1603-5; discussion 1605.
  22. Peters, C.A., et al., *Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. *J Urol*, 2010. **184**(3): p. 1134-44.
  23. Shaikh, N., et al., *Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review*. *Pediatrics*, 2010. **126**(6): p. 1084-91.
  24. Jodal, U., *The natural history of bacteriuria in childhood*. *Infect Dis Clin North Am*, 1987. **1**(4): p. 713-29.
  25. Hansson, S., et al., *Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding*

- cystourethrography for infants with urinary tract infection.* J Urol, 2004. **172**(3): p. 1071-3; discussion 1073-4.
26. Tsai, J.D., et al., *Screening high-grade vesicoureteral reflux in young infants with a febrile urinary tract infection.* Pediatr Nephrol, 2012. **27**(6): p. 955-63.
  27. Tseng, M.H., et al., *Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection?* J Pediatr, 2007. **150**(1): p. 96-9.
  28. Lee, M.D., et al., *Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning.* J Pediatr, 2009. **154**(6): p. 797-802.
  29. Lee, H.Y., et al., *The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection.* Pediatr Nephrol, 2009. **24**(10): p. 2009-13.
  30. Fouzas, S., et al., *DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection.* Pediatrics, 2010. **126**(3): p. e513-9.
  31. Yamazaki, Y., et al., *Predicting early recurrent urinary tract infection in pretoilet trained children with vesicoureteral reflux.* J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1699-702.
  32. Kawai, S., et al., *Top-down approach is possible strategy for predicting break-through fUTIs and renal scars in infants.* Pediatr Int, 2017.
  33. Zhang, X., et al., *Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI.* Pediatrics, 2014. **133**(1): p. e30-8.
  34. Hung, T.W., et al., *Role of Renal Ultrasonography in Predicting Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Children Hospitalized with a First Febrile Urinary Tract Infection.* Pediatr Neonatol, 2015.
  35. Preda, I., et al., *Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection.* J Urol, 2010. **183**(5): p. 1984-8.
  36. Wongbencharat, K., Y. Tongpenyai, and K. Na-Rungsri, *Renal ultrasound and DMSA scan screening for high grade vesicoureteral reflux.* Pediatr Int, 2015.
  37. Quirino, I.G., et al., *Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children.* J Urol, 2011. **185**(1): p. 258-63.
  38. Morris, B.J., et al., *Early infant male circumcision: Systematic review, risk-benefit analysis, and progress in policy.* World J Clin Pediatr, 2017. **6**(1): p. 89-102.
  39. Chen, C.J., A. Satyanarayan, and B.J. Schlomer, *The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI.* J Pediatr Urol, 2019.

- 15(5): p. 472.e1-472.e6.
40. Fairhurst, J.J., et al., *Bladder capacity in infants*. J Pediatr Surg, 1991. **26**(1): p. 55-7.
  41. Sakai K, T.J., Konda R, Ota S, atsushi Takeda A, Hatakeyama T, Abe Y, Kato M, Arai Y, *Assessment of renal damage associated with vesicoureteral reflux by DMSA renal scan and pitfalls*. Journal of Japanese Pediatric Urology, 2009. **18**(1): p. 16-22.
  42. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.
  43. Shim, Y.H., J.W. Lee, and S.J. Lee, *The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(2): p. 309-12.
  44. Telli, O., et al., *Is top-down vs bottom-up radiological evaluation after febrile urinary tract infection really less stressful for the child and family? Challenging the dogma*. J Urol, 2015. **193**(3): p. 958-62.
  45. Pohl, H.G. and A.B. Belman, *The "top-down" approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection*. Adv Urol, 2009: p. 783409.
  46. Routh, J.C., et al., *Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection*. Clin Pediatr (Phila), 2012. **51**(1): p. 23-30.
  47. Preda, I., et al., *Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection*. J Pediatr, 2007. **151**(6): p. 581-4, 584 e1.
  48. La Scola, C., et al., *Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation*. Pediatrics, 2013. **131**(3): p. e665-71.
  49. Grattan-Smith, J.D., S.B. Little, and R.A. Jones, *Evaluation of reflux nephropathy, pyelonephritis and renal dysplasia*. Pediatr Radiol, 2008. **38 Suppl 1**: p. S83-105.
  50. Oh, M.M., et al., *Predictive factors for acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile urinary tract infection*. J Urol, 2010. **183**(3): p. 1146-50.
  51. Shaikh, N., et al., *Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data*. JAMA Pediatr, 2014. **168**(10): p. 893-900.
  52. Bush, N.C., et al., *Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(3): p. 126.e1-7.
  53. Dinkel, E., et al., *Renal sonography in the differentiation of upper from lower urinary tract infection*. AJR Am J Roentgenol, 1986. **146**(4): p. 775-80.

54. Leroy, S., et al., *Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI*. Pediatrics, 2013. **131**(5): p. 870-9.
55. Parmaksiz, G., et al., *Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 97-103.
56. Kitao, T., et al., *Urinary Biomarkers for Screening for Renal Scarring in Children with Febrile Urinary Tract Infection: Pilot Study*. J Urol, 2015. **194**(3): p. 766-71.
57. C., T., *On the origin and operative treatment of epispadias*. Arch. Heilk, 1869. **10**: p. 20.
58. Dupley, S., *De l'hypospadias perineo-scrotal et de son traitement chirurgical*. Arch Gen Med, 1874. **513**(657).
59. S., D., *Sur le traitement chirurgical de l'hypospadias et de l'epispadias*. Arch. Gen. Med, 1880. **145**: p. 257.
60. Zaontz, M.R., *The GAP (glans approximation procedure) for glanular/coronal hypospadias*. J Urol, 1989. **141**(2): p. 359-61.
61. Stock, J.A. and M.K. Hanna, *Distal urethroplasty and glanuloplasty procedure: results of 512 repairs*. Urology, 1997. **49**(3): p. 449-51.
62. Orkiszewski, M., *A standardized classification of hypospadias*. J Pediatr Urol, 2012. **8**(4): p. 410-4.
63. Holland, A.J., et al., *HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery*. BJU Int, 2001. **88**(3): p. 255-8.
64. van der Toorn, F., et al., *Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: a validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(6 Pt B): p. 1006-16.
65. Weber, D.M., et al., *The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair*. J Urol, 2013. **189**(1): p. 189-93.
66. Scarpa, M., et al., *Is objective assessment of cosmetic results after distal hypospadias repair superior to subjective assessment?* J Pediatr Urol, 2009. **5**(2): p. 110-3.